CORSO INTEGRATO DI GENETICA

a.a.2011-2012

Prof. Pier Franco Pignatti

24.11.2011

Lezioni N. 41-42

Espressione di caratteri monogenici

Malattie legate alla X

(Neri-Genuardi cap. 5 e 6)

Codominanza, Modificatori, Oligogeni, Epigenetica, Inattivazione

DOMINANZA e RECESSIVITA'

Tabella 6.8 Confronto delle modalità di trasmissione di caratteri autosomici dominanti e recessivi

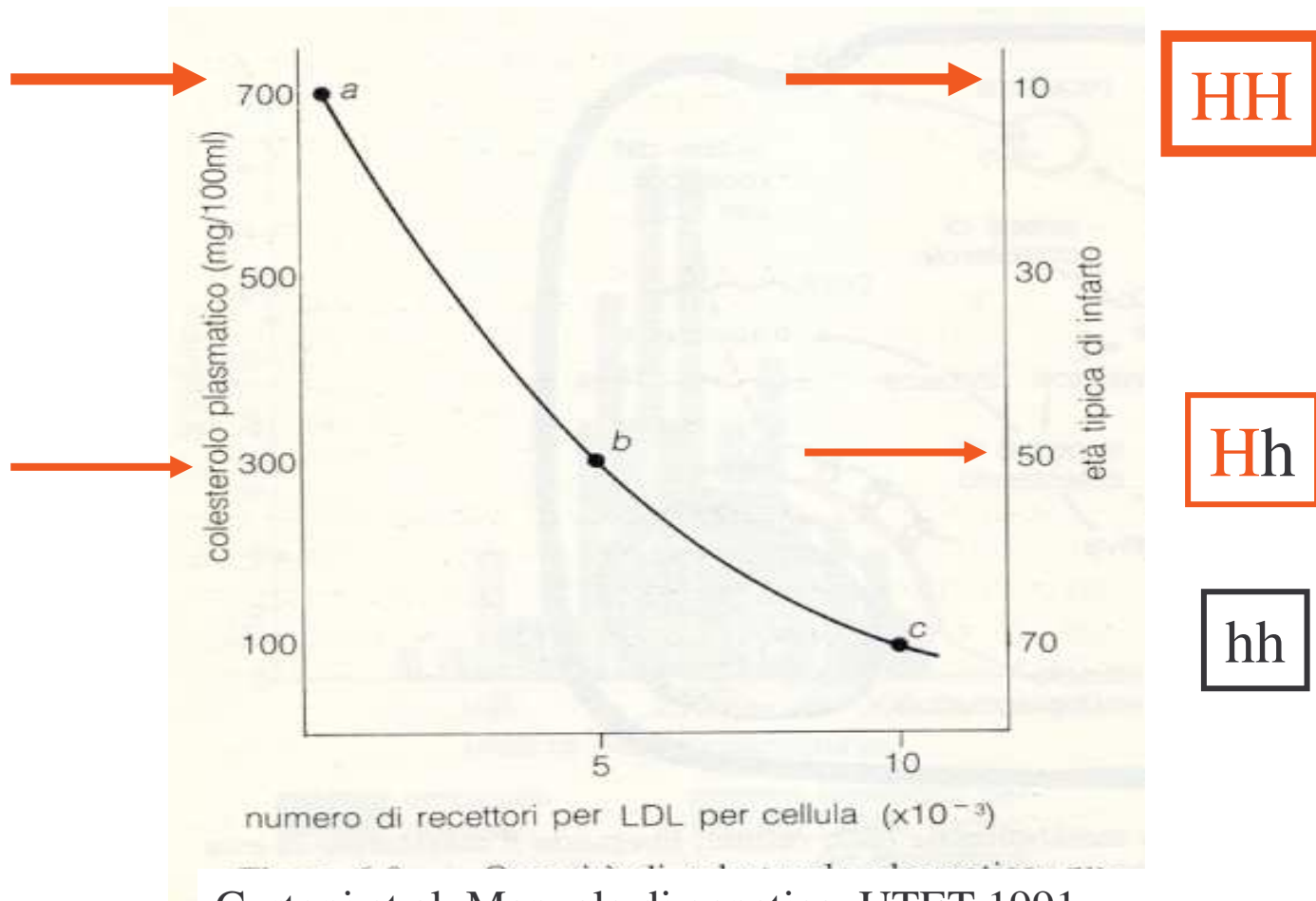
Autosomici dominanti	Autosomici recessivi
Malattia espressa nell'eterozigote	Malattia espressa nell'omozigote
In media 1 figlio su 2 è affetto	Basso rischio per i figli
Frequenza e gravità uguali nei due sessi	Frequenza e gravità uguali nei due sessi
Influenza dell'età del padre per le nuove mutazioni	
Espressività variabile	Espressività costante in una famiglia
Modello di trasmissione verticale nell'albero genealogico	Modello di trasmissione orizzontale nell'albero genealogico
	Importanza della consanguineità

Connor e Ferguson-Smith, Principi di Genetica Medica, Esculapio 1986

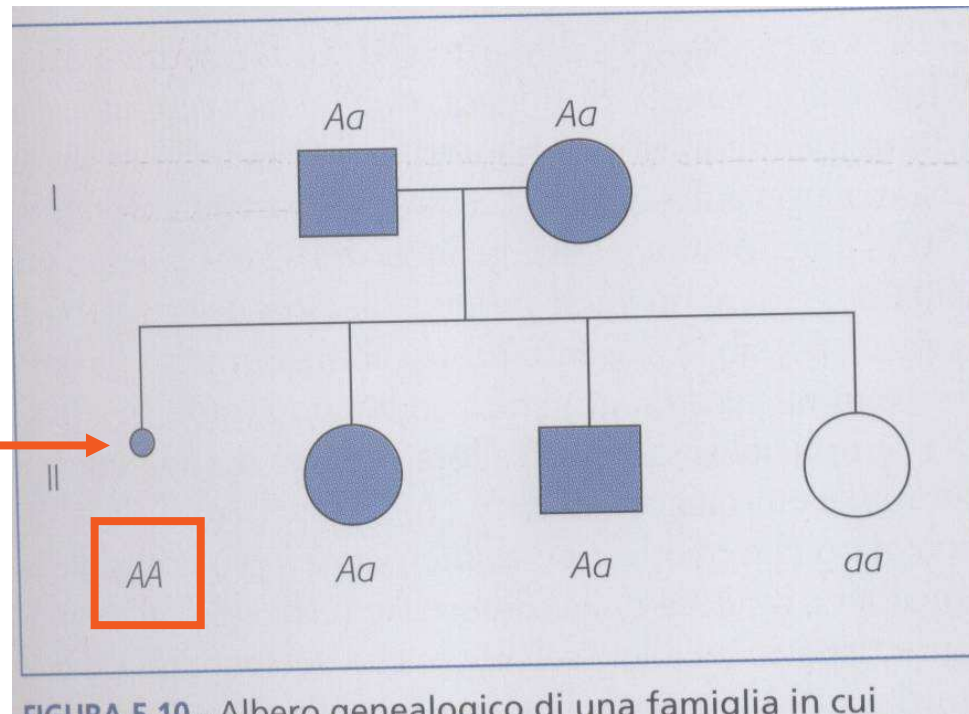
ESPRESSIONE DI UN CARATTERE MONOGENICO

- ✓ Dominanza
- ✓ Recessività

1. Dominanza intermedia/ incompleta/ parziale o semidominanza
2. Codominanza
3. Livello di analisi del fenotipo
4. Geni modificatori del fenotipo
5. Ereditarietà oligogenica
6. Epigenetica

1) DOMINANZA INCOMPLETA
in Ipercolesterolemia Familiare (FH)

Curtoni et al, Manuale di genetica, UTET 1991

Semidominanza in acondroplasia

Neri-Genuardi Gen Um Med II ed Elsevier-Masson 2010, Fig.5-10

2) CODOMINANANZA in gruppo sanguigno ABO

Fenotipo	Genotipo	Anticorpi	Reazione con antisieri	
			Anti-A	Anti-B
O	OO	anti-A e anti-B	-	-
A	AA, AO	anti-B	+	-
B	BB, BO	anti-A	-	+
AB	AB	—	+	+

Tabella VII.V - Gruppo ABO e sue caratteristiche sierologiche.

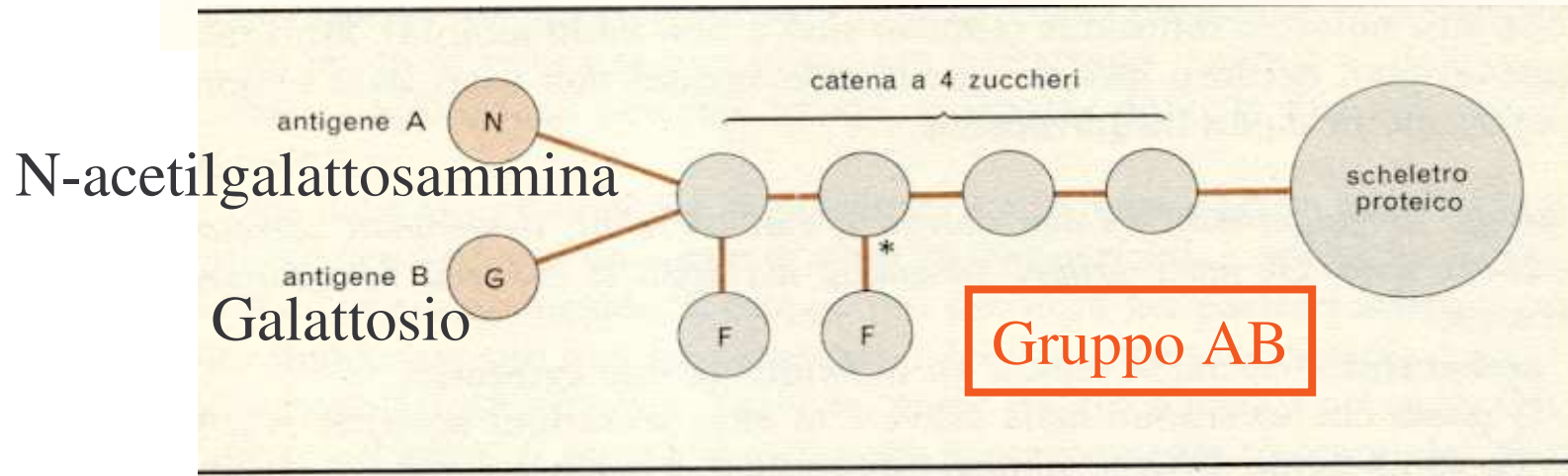
Bodmer e Cavalli, Genetica Evoluzione Uomo, 2°vol, Mondadori 1997

Caratteri codominanti

Tabella 6.7 Caratteri autosomici codominanti

Gruppi sanguigni	— ABO, Duffy, Kell, Kidd, MNS, Rhesus
Enzimi eritrocitari	— fosfatasi acida, adenilatochinasi
Proteine sieriche	— aptoglobina
Antigeni cellulari di superficie	— sistema degli antigeni leucocitari dell'uomo: HLA (*Human Leucocyte Antigen*)
Polimorfismi di lunghezza dei frammenti di restrizione (RFLP) e altri polimorfismi del DNA	

Connor e Ferguson-Smith, Principi di Genetica Medica, Esculapio 1986

3) Livello di analisi fenotipica

EREDITARIETA'	FENOTIPO di un ETEROZIGOTE	Es.
Dominante	Affetto	PKD
Recessiva	Non affetto	FC
Effetto intermedio	Intermedio	FH
Codominante	Rivela entrambe le proprietà degli omozigoti	ABO

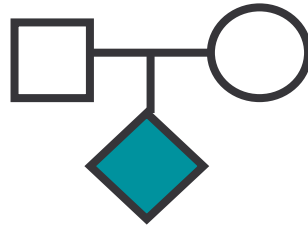
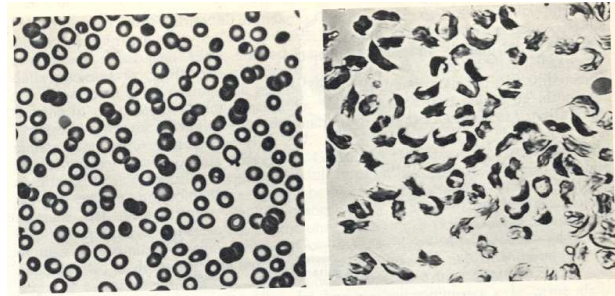
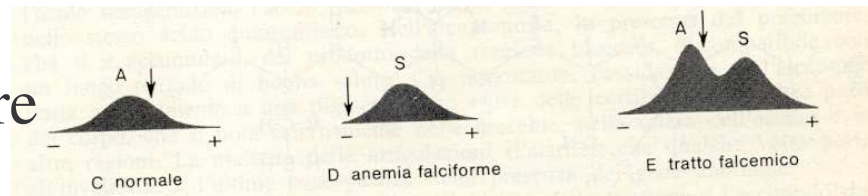
FALCEMIA

Figura 4.1 Anemia falciforme.
(a) Striscio di sangue che mostra una cellula falciforme, marcata poichilocitosi (globuli rossi di forma anormale) e un globulo rosso nucleato. **(b** e **c)** Infarcimenti ossei nelle falangi e nei metacarpi possono portare a lunghezza ineguale delle dita. (Fotografie gentilmente fornite dal Dottor Andrew Will, Royal Manchester Children Hospital.)

+ infarti cerebrali e sindrome toracica acuta

Read Donnai Genetica clinica, Zanichelli 2007

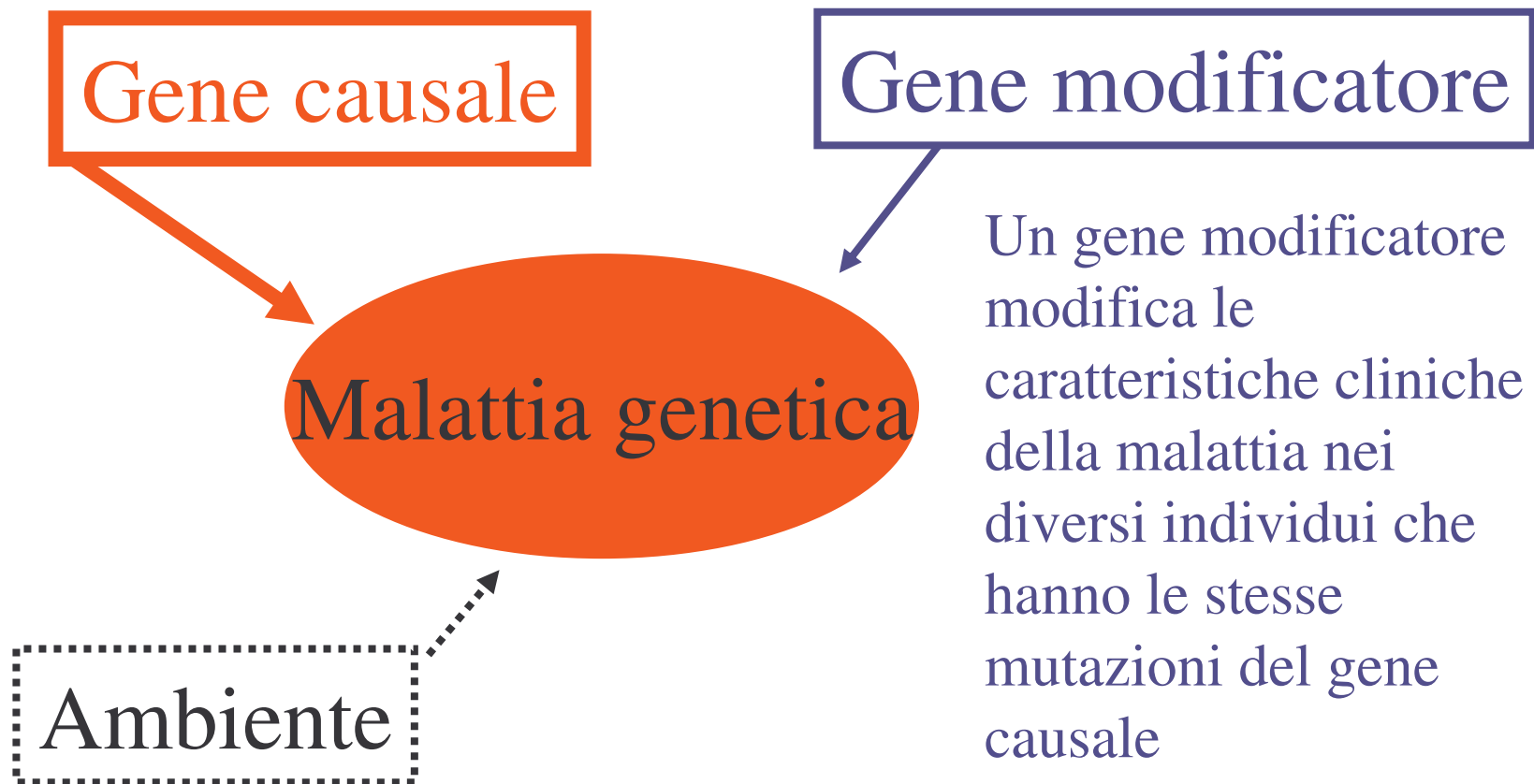
FENOTIPO dell'ETEROZIGOTE (falcemia)

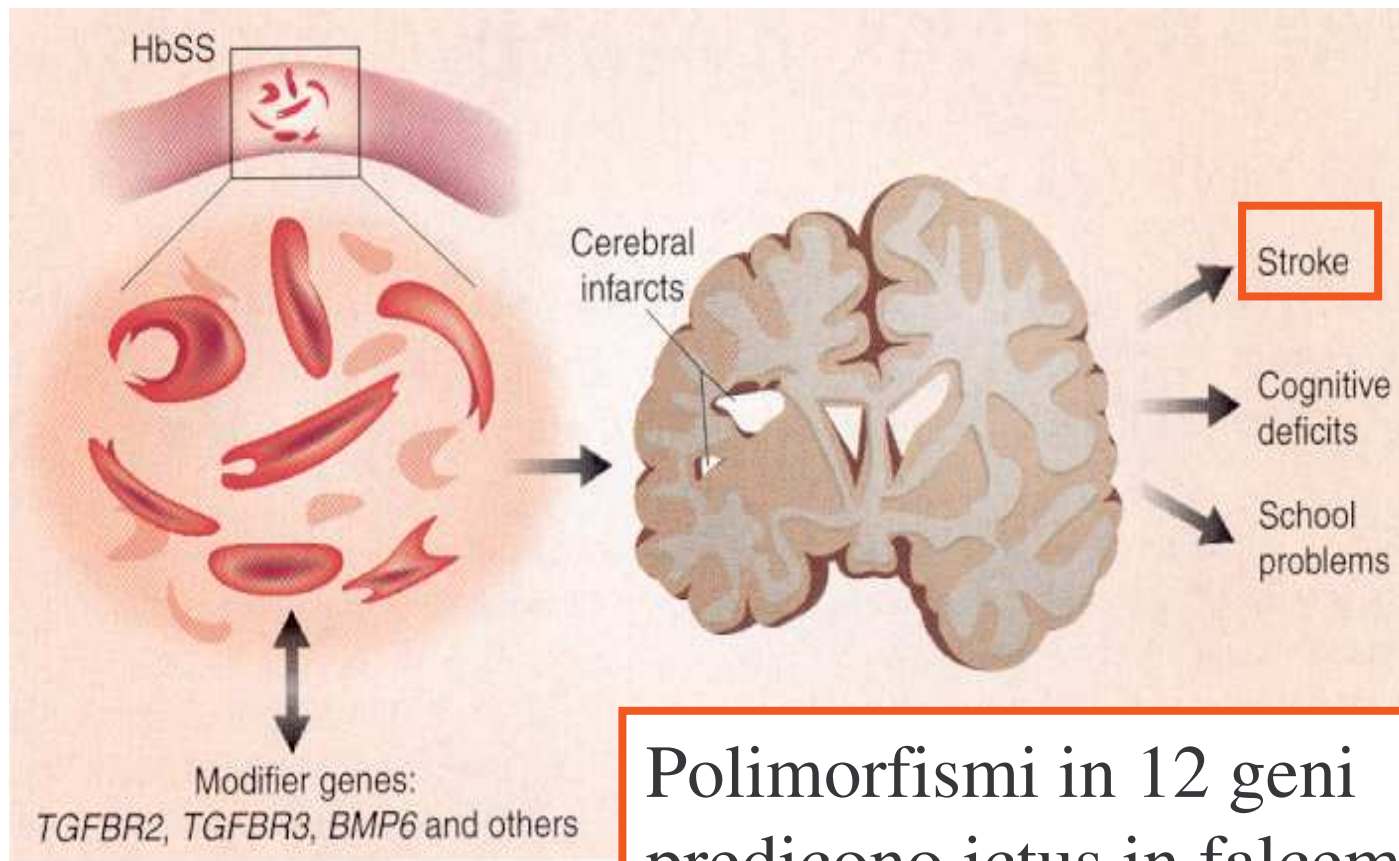
LIVELLO di ANALISI		**EREDITARIETA'**
Clinico		**Recessiva**
Cellulare bassa pO_2		(Dominante Intermedia)
Molecolare	 	(Codominante)

Stern, Principi di Genetica Umana, Zanichelli 1977

IL CONCETTO DI DOMINANZA

E' un concetto operativo e non riflette alcuna proprietà intrinseca del gene: si potrà dire che uno stesso gene controlla un carattere recessivo o dominante a seconda del livello di analisi del fenotipo. **Perciò è corretto parlare di dominanza e di recessività riferite ai caratteri e non ai geni.**

(Ciononostante si usa definire dominanti e recessivi i geni)

LA DETERMINAZIONE DI UN FENOTIPO MENDELIANO

4) Geni modificatori in falcemia

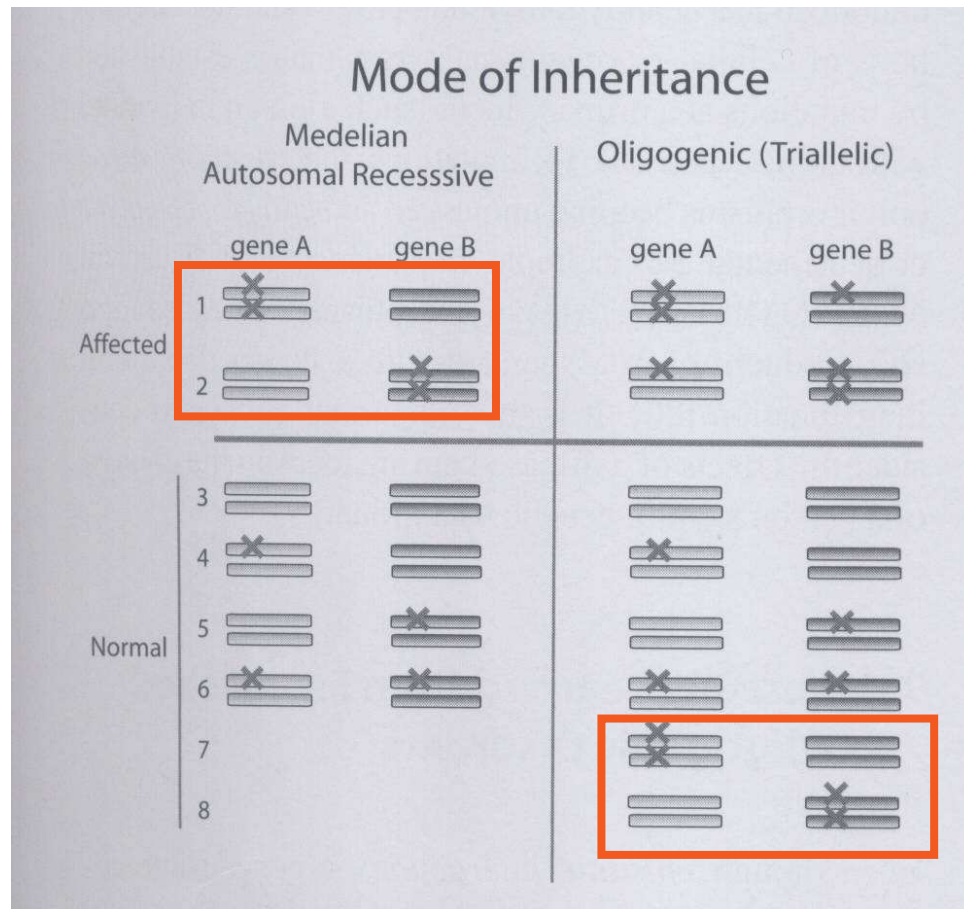
Polimorfismi in 12 geni predicono ictus in falcemici con una accuratezza del 98%

Meschia e Pankratz
Nature Genetics 2005

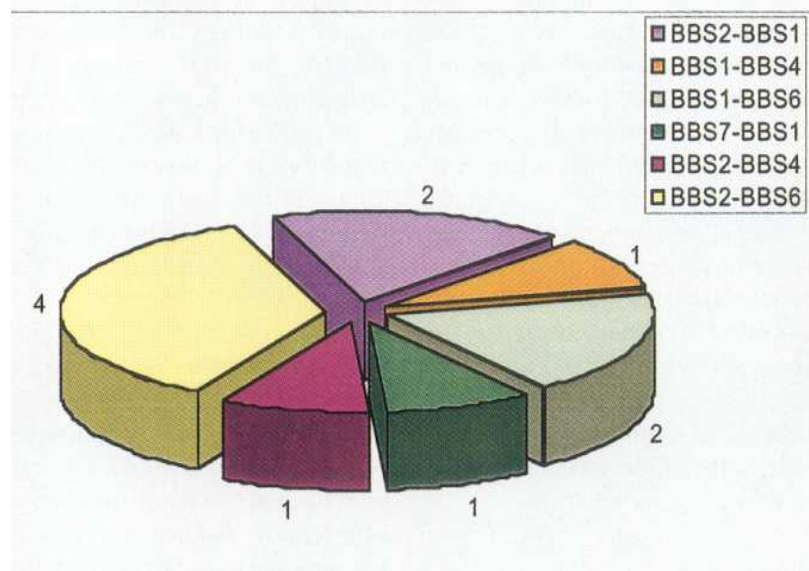
Geni modificatori in Fibrosi Cistica

Studio di 5 geni candidati in 24 pazienti e 843 controlli (pazienti FC senza malattia epatica grave con ipertensione portale)

L'allele Z (associato a rischio aumentato di cirrosi epatica) del gene SERPINA 1 è un fattore di rischio per malattia epatica in FC. I pazienti FC che portano l'allele Z sono a rischio aumentato di sviluppare una grave epatopatia con ipertensione portale (OR=5)

Bartlett JR, JAMA 2009

5) Ereditarietà oligogenica

Vogel & Motulsky's Human Genetics 4° ed. Springer 2010

EREDITARIETA' DIGENICA

Sindrome di Bardet-Biedl (BBS): dismorfismi, obesità, polidattilia, distrofia retinica progressiva, deficit cognitivo patologia renale. 8 geni identificati (formazione e funzione cilia). Ereditarietà AR mendeliana o con mutazioni in due geni e tre alleli in 11/259 famiglie (4%)

Beales PL et al, AJHG 2003

EREDITA’ DIGENICA TRIALLELICA

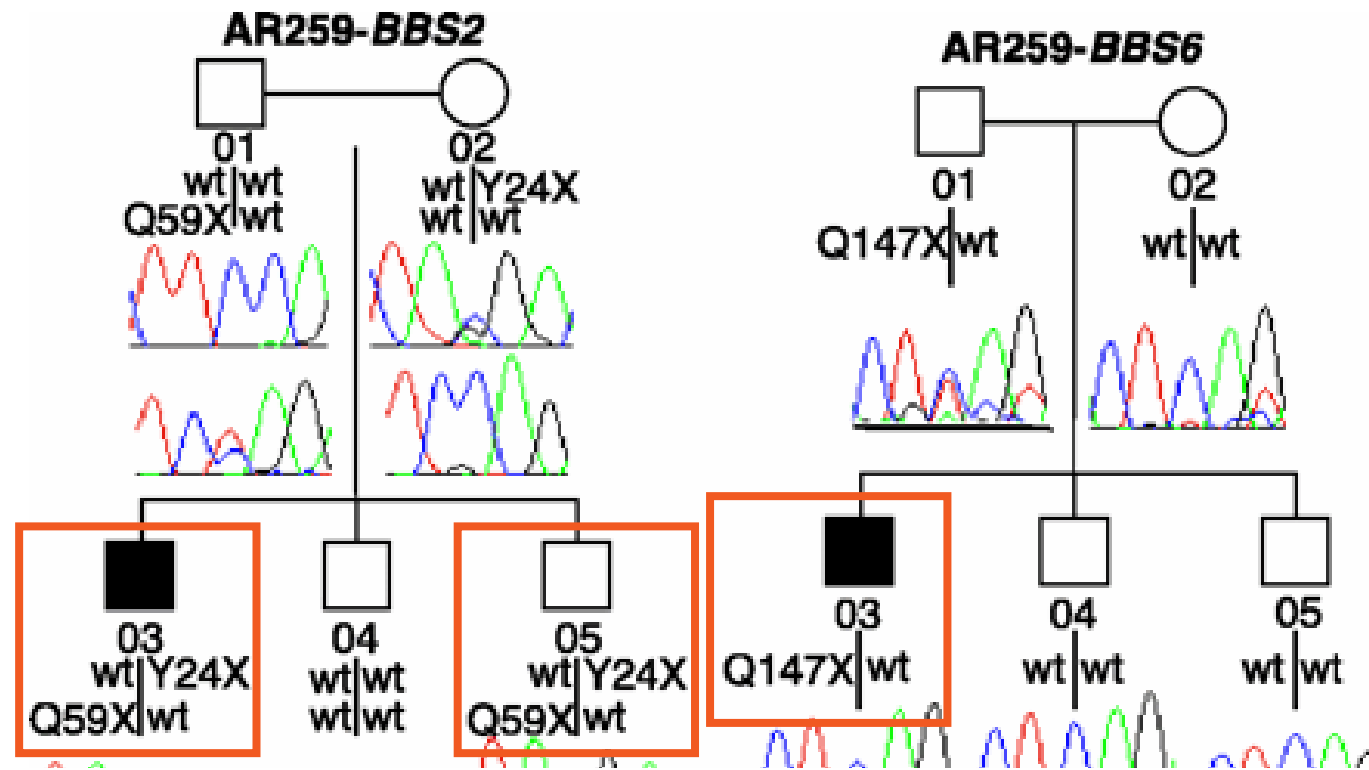
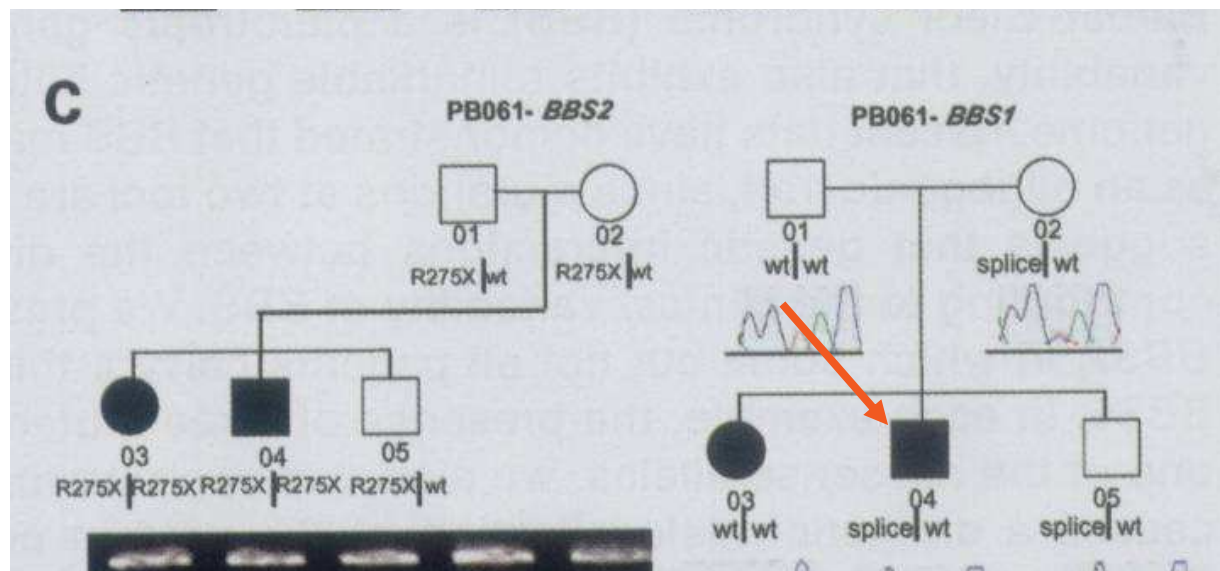



Figure 3. Pedigree AR259 carrying three nonsense *BBS* mutations. Individual AR259-05 carries two nonsense *BBS2* mutations but no *BBS6* mutations and is phenotypically normal

Katzanis N et al 2001

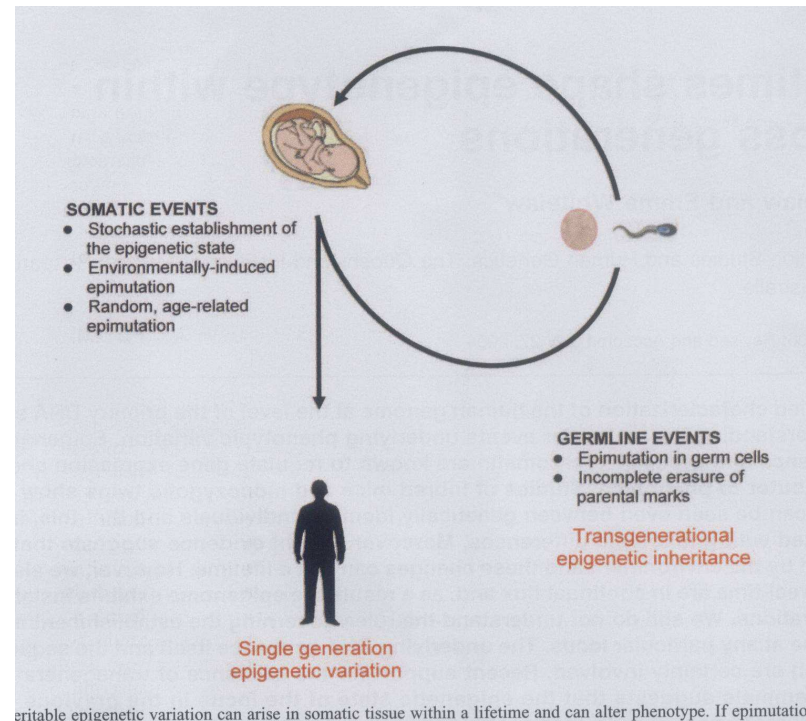
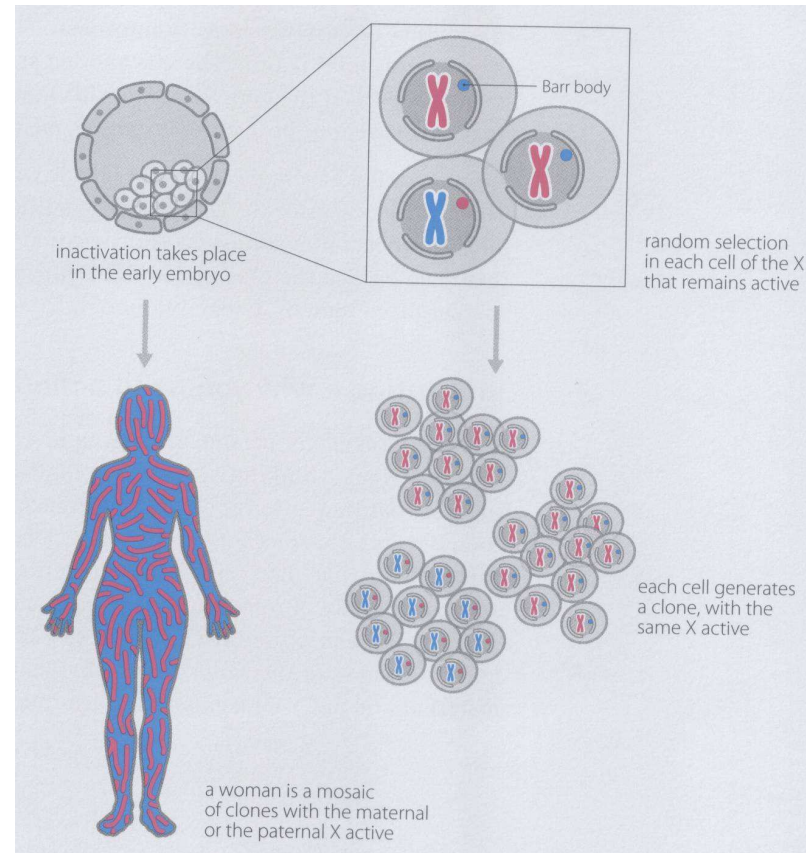
EREDITA' DIGENICA TRIALLELICA

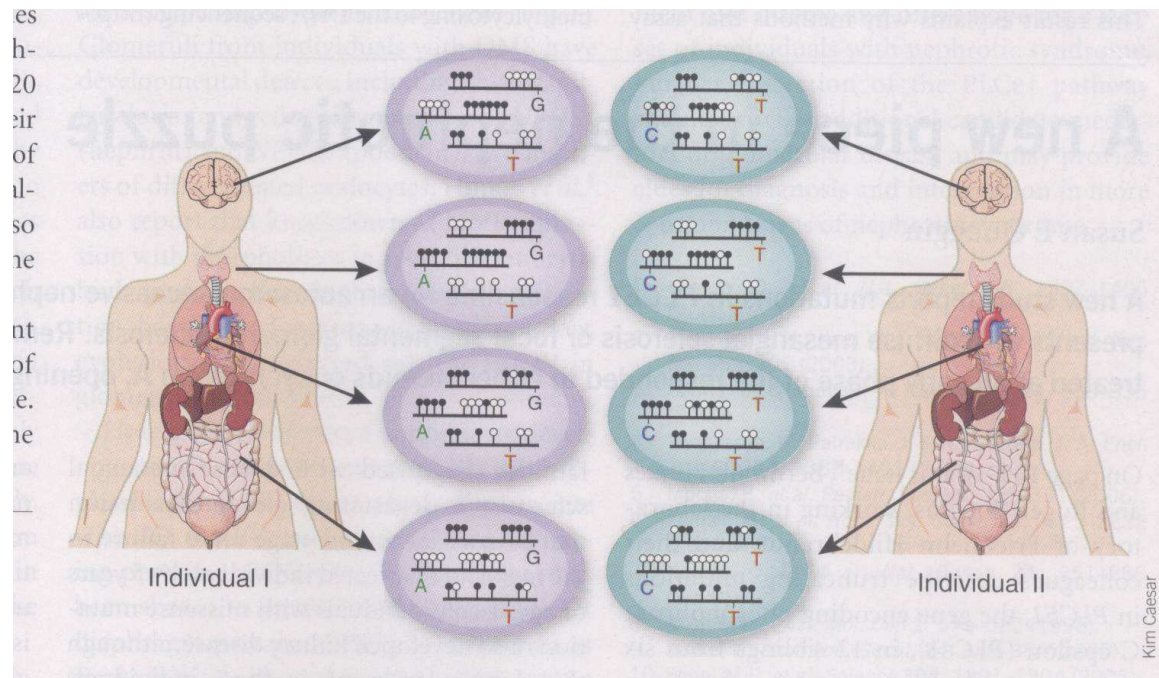
Singole mutazioni in BBS1, BBS2 o BBS6 possono avere un effetto epistatico in pazienti Bardet-Biedl con 2 mutazioni in un secondo locus BBS

03 e 04 sono omozigoti per la mutazione R275X del gene BBS2 (a sinistra). 04, più gravemente affetto, ha una mutazione aggiuntiva BBS1 (a destra)

6) EPIGENETICA

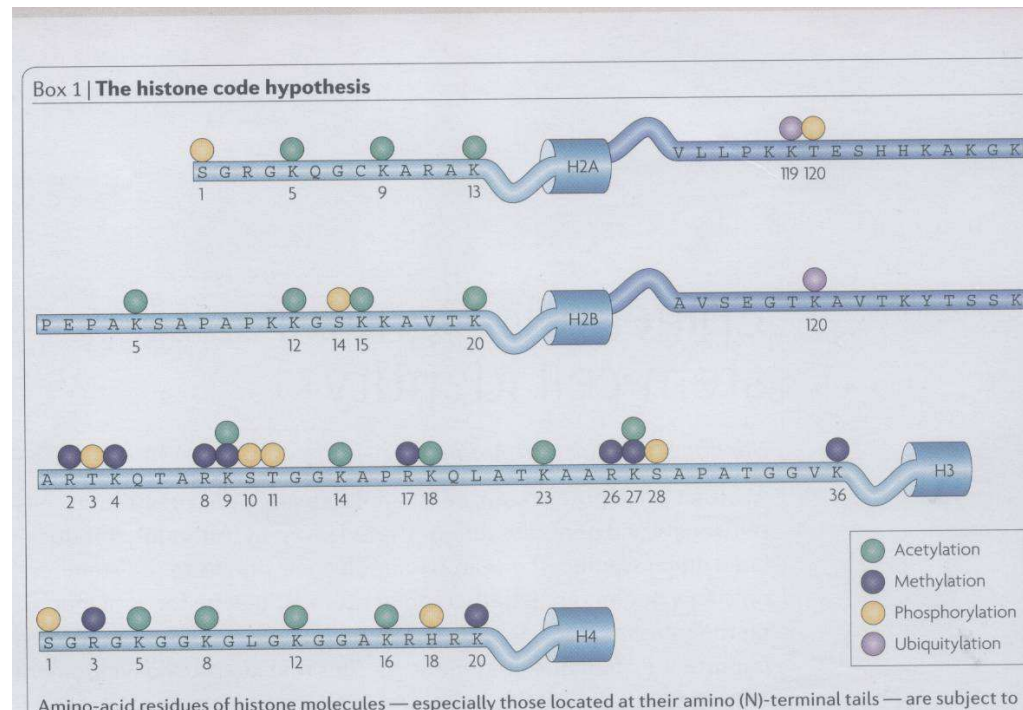
Variazioni ereditarie della espressione genica senza modificazione permanente del DNA. Modificazioni trasmissibili del DNA o della struttura della cromatina

(imprinting)

NC Whitelaw & E Whitelaw 2006

L'inattivazione epigenetica dell'X

Read A e D Donnai New Clinical Genetics 2° ed. Scion 2011

Il Progetto Epigenoma Umano (HEP)

Metilazione del DNA tessuto specifica ed eterogeneità epigenetica interindividuale (anche in gemelli MZ). Cerchio pieno: CpG metilato; cerchio vuoto: CpG non metilato

Brena RM et al Nature 2006

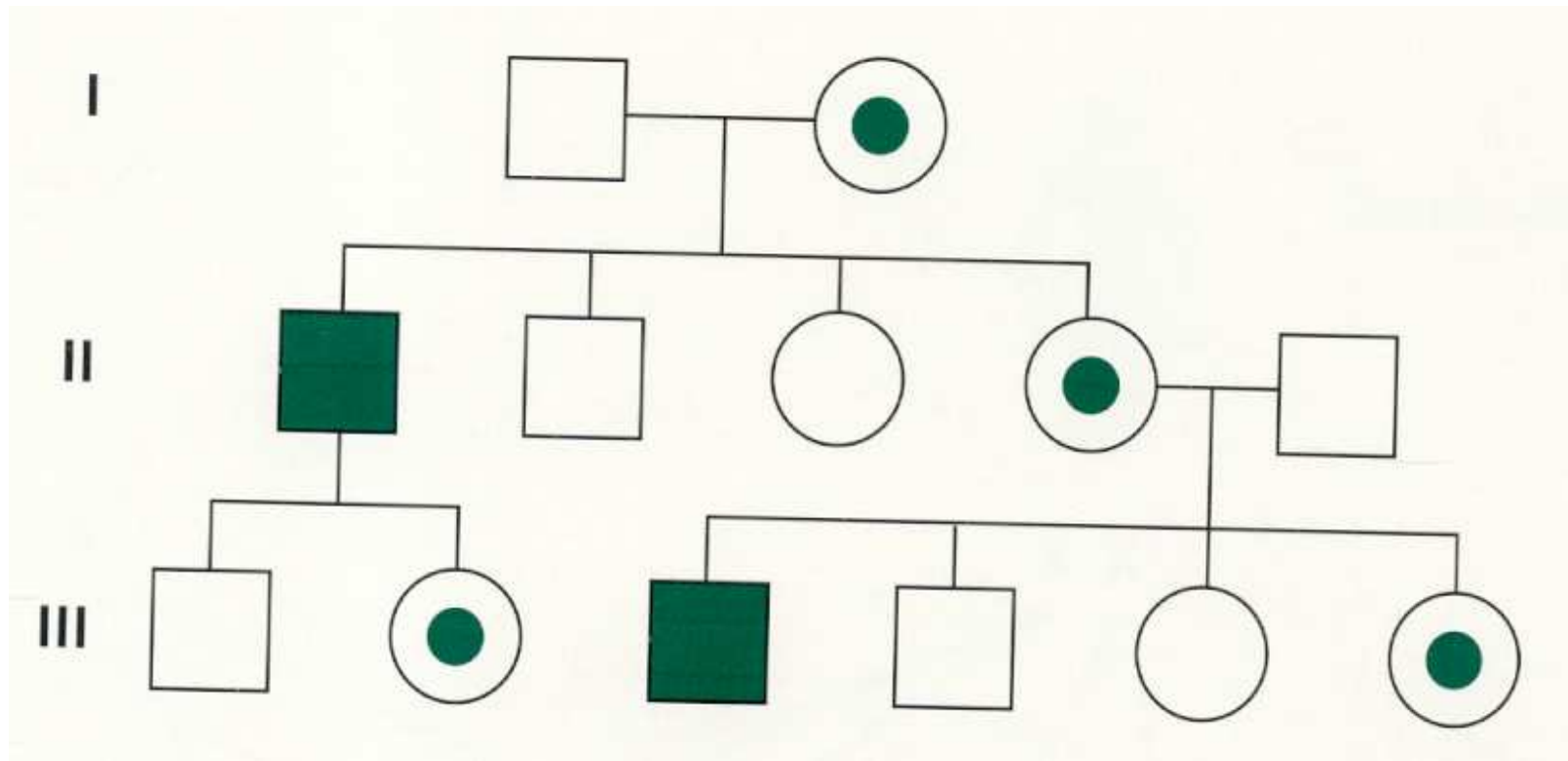
EPIGENETICA: modificazioni istoniche

La ipoacetilazione istonica e la metilazione di H3 diminuiscono la trascrizione

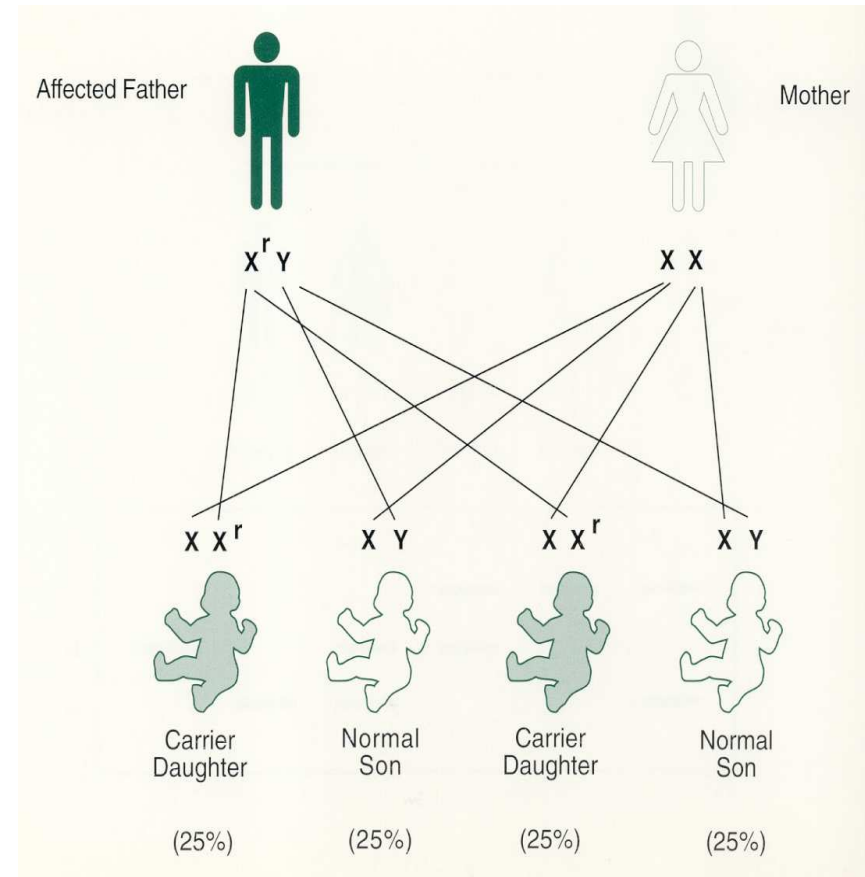
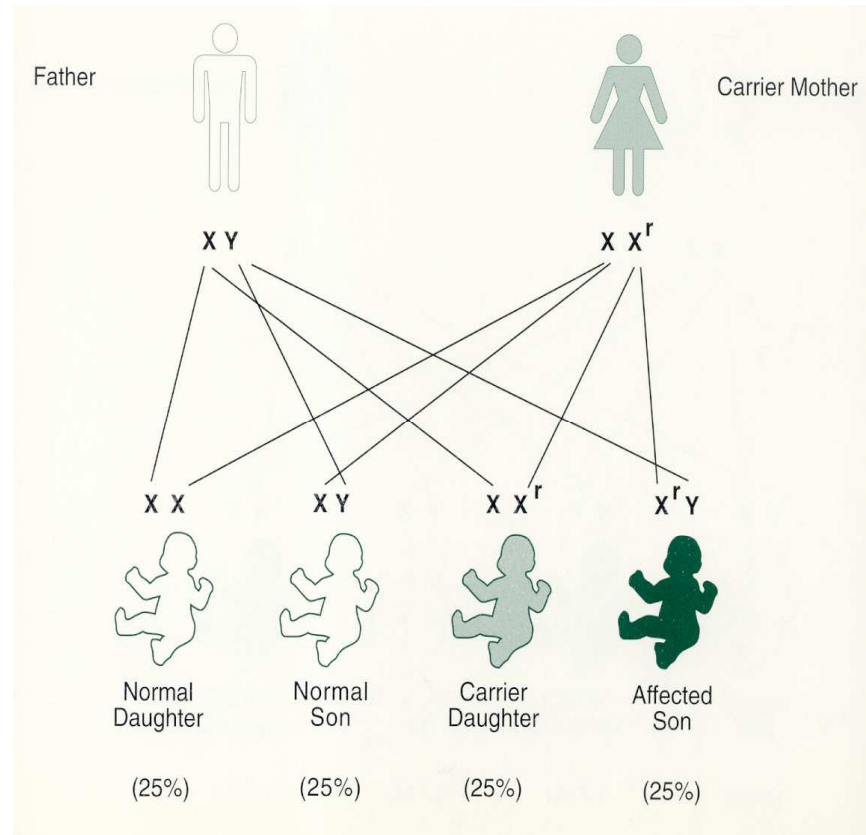
Spivakov M e Fisher AG Nature Reviews Genetics 2007

ECCEZIONI A INCROCI EQUIVALENTI

- Ereditarietà legata ai cromosomi sessuali
- Ereditarietà mitocondriale (citoplasmatica)
- Imprinting genetico (silenziamento genico genitore specifico)
- Disomia uniparentale (trasmissione di entrambi i cromosomi di una coppia da un solo genitore)

MALATTIE XL

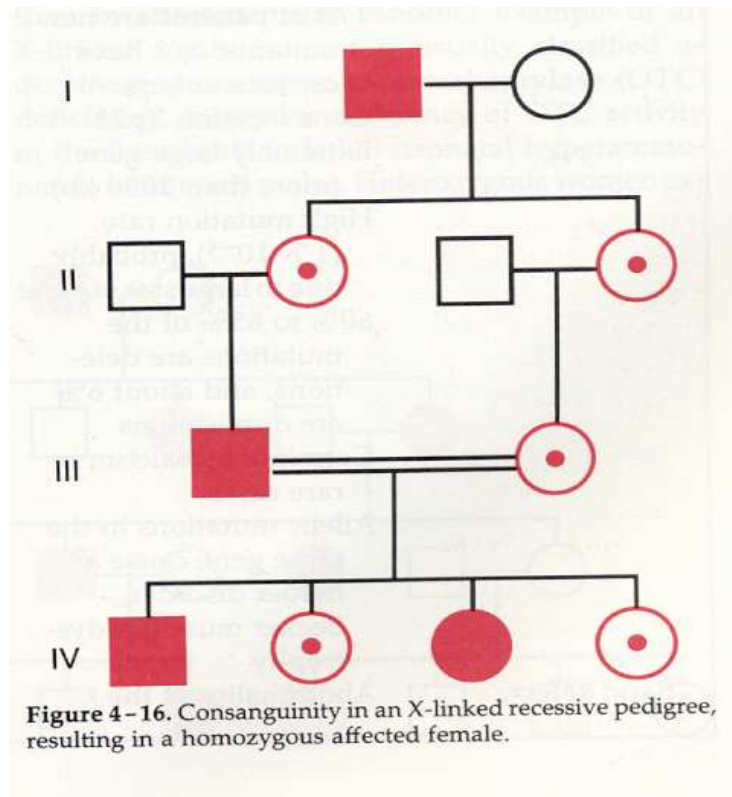
Albero genealogico ereditarietà XR

Counseling aids for geneticists, Greenwood Genetic Center 1955

Segregazione di un carattere XR

Counseling aids for geneticists, Greenwood Genetic Center 1955

CRITERI PER EREDITARIETA’ XR

- L’incidenza del carattere è molto maggiore nei maschi che nelle femmine
- Tutte le figlie di un maschio affetto sono portatrici
- I figli maschi delle femmine portatrici hanno il 50% di probabilità di essere affetti
- Non c’è trasmissione del carattere da padre a figlio

Famiglia con femmina affetta da malattia XR

Figure 4–16. Consanguinity in an X-linked recessive pedigree, resulting in a homozygous affected female.

Apparente trasmissione da maschio a maschio

Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Saunders 1991

Frequenza di alcune malattie XR

Tabella 10.2 Frequenza delle femmine portatrici e dei maschi affetti per caratteri recessivi legati all'X (dati del Regno Unito)

Carattere	Frequenza dei maschi affetti	Frequenza delle femmine portatrici
Daltonismo (per i colori rosso-verde)	1/12	1/7
Ritardo mentale con fragilità dell'X	1/2000	1/1000
Ritardo mentale aspecifico legato all'X	1/2000	1/1000
Distrofia muscolare di Duchenne	1/3600	1/1800
Distrofia muscolare di Becker	1/20.000	1/10.000
Emofilia A	1/5000	1/2500
Emofilia B	1/30.000	1/15.000
Ittiosi legata all'X	1/5000	1/2500

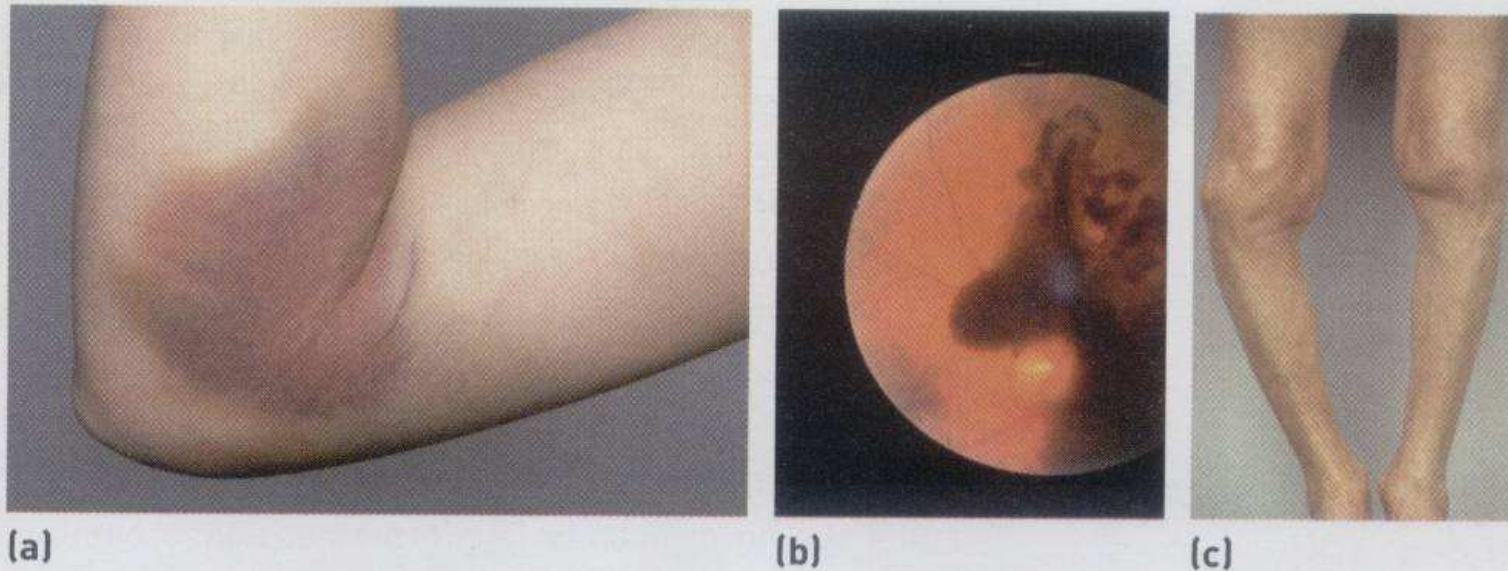
Connor e Ferguson-Smith Principi di Genetica Medica, Esculapio 1986

EMOFILIA

Figura 4.2 Effetti dell'emofilia.
(a) Sanguinamento intorno al gomito. **(b)** Emorragia retinica. **(c)** Sanguinamenti ripetuti nelle articolazioni producono artrite grave. (Fotografie (a) e (c) gentilmente fornite dal Medical Illustration Department, Manchester Royal Infirmary e (b) dal Dottor Andrew Will, Royal Manchester Children's Hospital.)

Read Donnai Genetica clinica, Zanichelli 2007, pg.82

DISTROFIA MUSCOLARE di DUCHENNE (DMD)

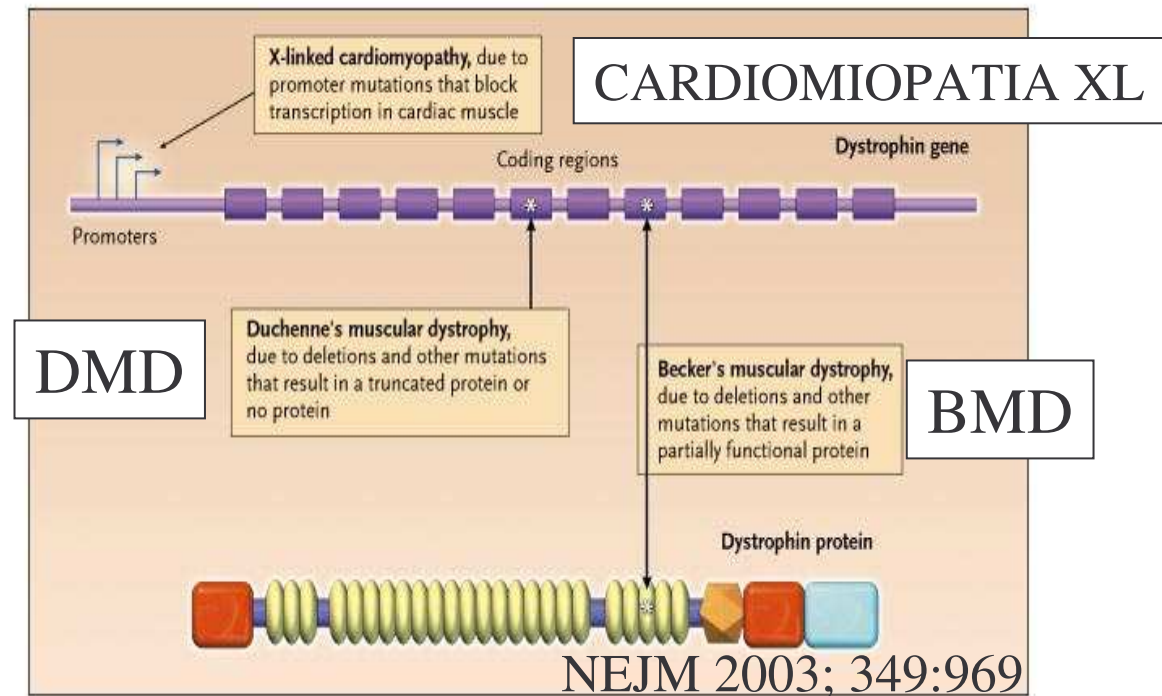
Figura 1.4 Distrofia muscolare di Duchenne.
(a) Bambini colpiti si alzano puntellandosi con le braccia sulle gambe (manovra di Gower) perché i muscoli prossimali delle loro gambe sono deboli. **(b)** e **(c)** Istologia del muscolo (colorazione tricromica di Gomori). Il muscolo normale (b) mostra un'architettura regolare di cellule con distrofina (marrone) su tutte le membrane esterne. (c) Muscolo di un bambino di 10 anni affetto. Si possono notare la disorganizzazione, l'invasione da parte di tessuto fibroso e l'assenza completa di distrofina. (Fotografie dei preparati istologici gentilmente fornite dal Dottor Richard Charlton, Newcastle upon Tyne.)

Read Donnai Genetica clinica, Zanichelli 2007, pg.4

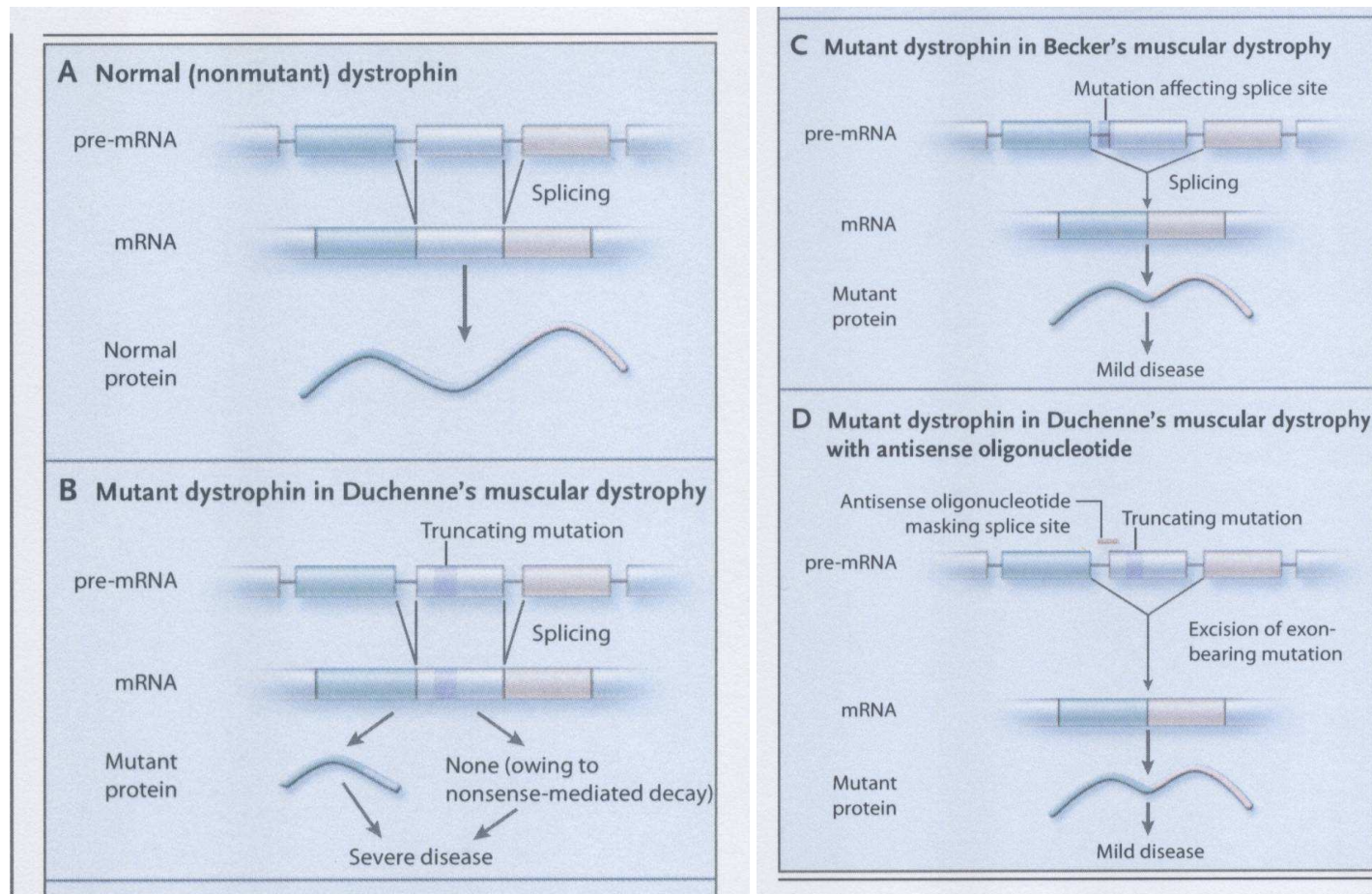
LA DISTROFINA

Read e Donnai Genetica clinica, Zanichelli 2007

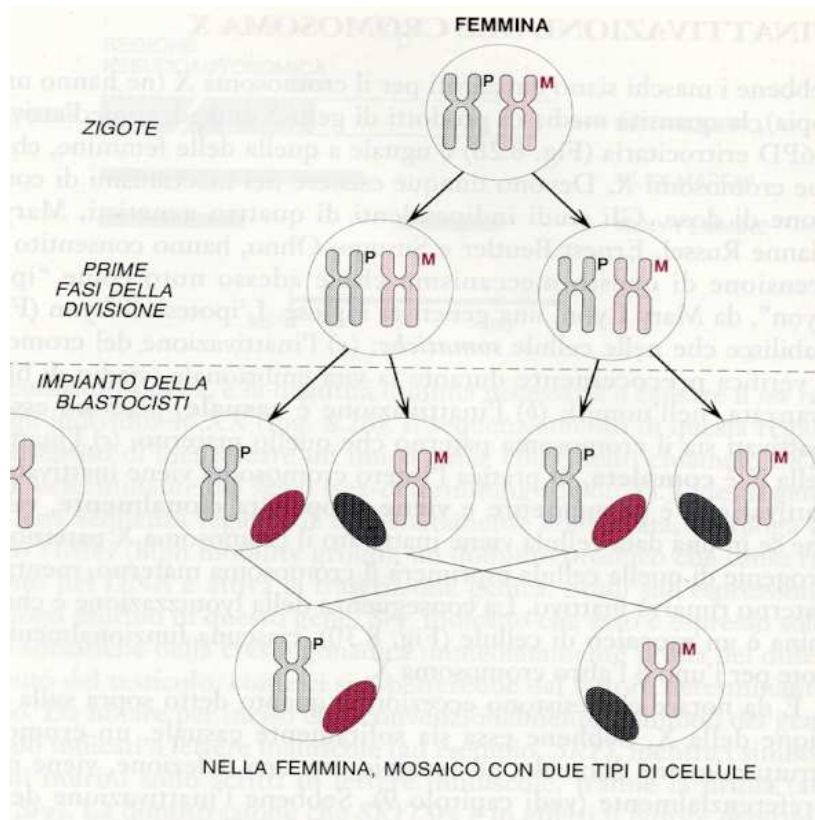
La distrofina ancora il citoscheletro delle cellule muscolari alla matrice extracellulare mediante il complesso distrofina-glicoproteine

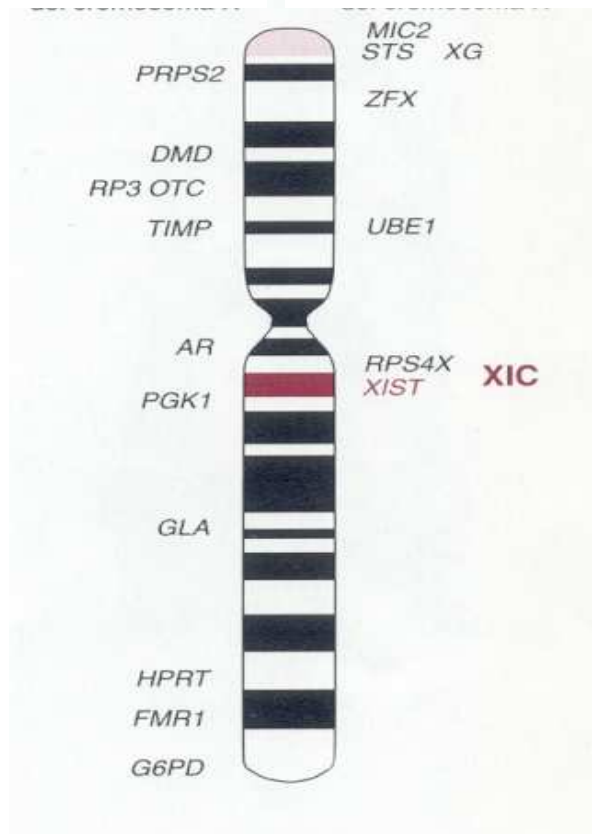
Effetti di mutazioni nel gene della distrofina

Regola della cornice di lettura: in DMD la delezione produce spostamento del modulo di lettura, in BMD no.

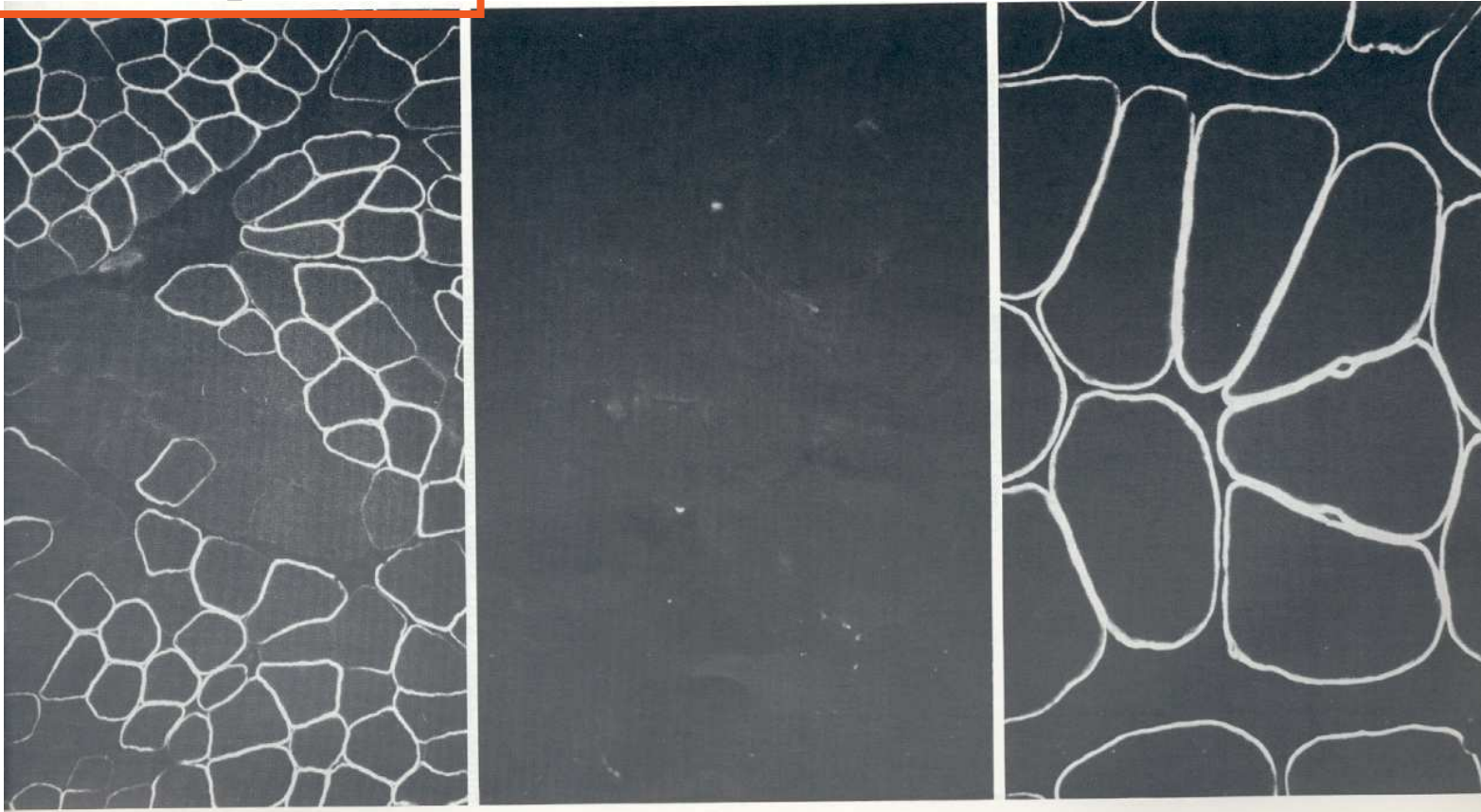
Ci sono eccezioni: uno studio indica in BMD 17/56 (30%) di delezioni out of frame (Kesari A et al 2008)

Possibile terapia per DMD

Dietz H NEJM 2010

Inattivazione del cr. X

Mary Lyon 1961

Inattivazione: precoce (3-7 gg da fertilizzazione, 16-54 cellule), casuale, permanente, reversibile nei gameti. Non comprende la regione pseudoautosomica. E' mantenuta da espressione di XIST e metilazione C. Conseguenze: compenso di dose (tranne alcuni geni), espressione variabile in femmine eterozigoti, mosaicismo.

Mappa parziale del cromosoma X umano

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999, Fig 8.31

Immunocolorazione della distrofina in DMD

Thompson & Thompson, Genetics in Medicine, Saunders 1991

INATTIVAZIONE DELL' X

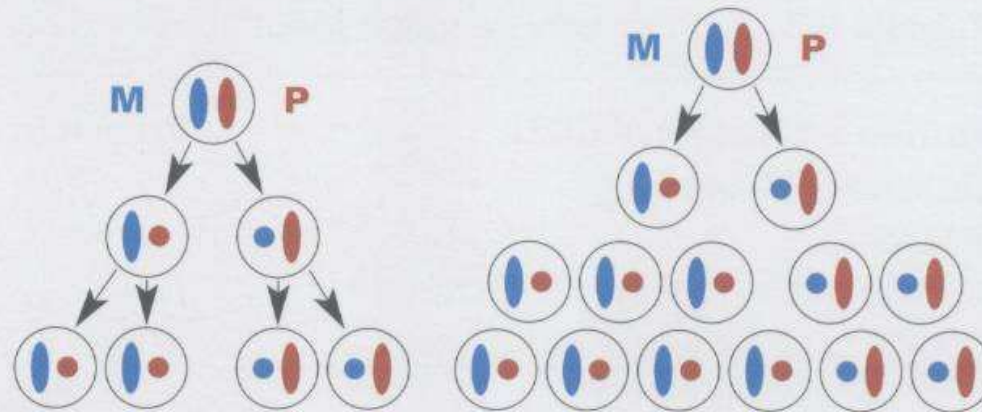



Figura 9.10 – Espressione del fenotipo di una malattia recessiva legata all'X. A sinistra, inattivazione casuale dell'X; a destra, prevalente inattivazione dell'X paterno ed eventuale espressione di una mutazione recessiva presente sull'X materno

Dallapiccola e Novelli, Genetica Medica Essenziale, Il Minotauro 2006